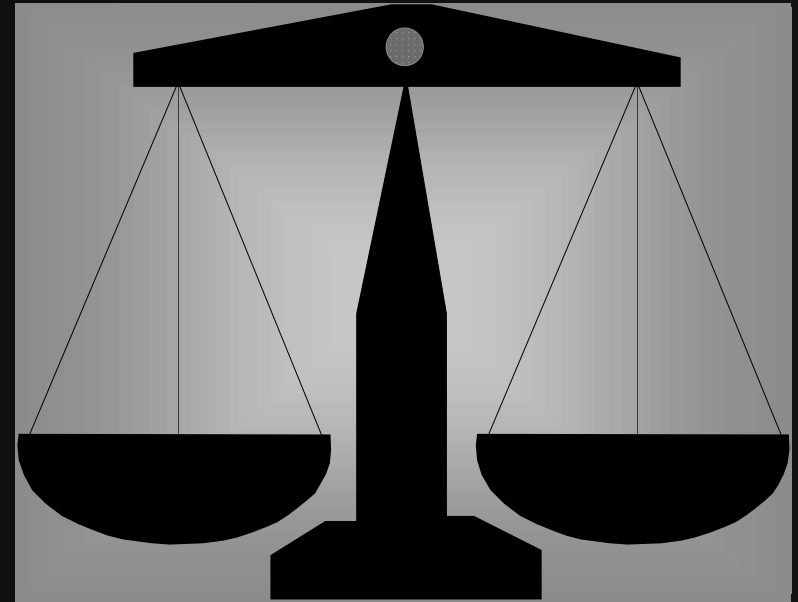


**GENETIKA  
RESISTENCE K  
ONEMOCNĚNÍM**

# Metody kontroly zdravotního stavu zvířat

- **Medikamentózní léčba**
- **Vakcinace**
- **Eradikace**
- **Hygiena prostředí, DDD**
- **Šlechtění na resistenci**



# RESISTENCE



- *Druhová*
- *Plemenná*
- *Individuální:*
  - *obecná*
  - *specifická*

# **PODSTATA RESISTENCE**

***Variabilita v reakci na  
patogenní agens:***

***Interakce hostitele a  
patogena***

# OBRANNÉ MECHANISMY HOSTITELE

- **Neimunitní:** *bariéry, receptory, metabolismus, morfologie, etologie atd.*
- **Imunitní:** přirozená imunita, specifická imunita

# Infekční onemocnění

**PATOGEN**

**HOSTITEL**

## Prostředí

VARIABILITA

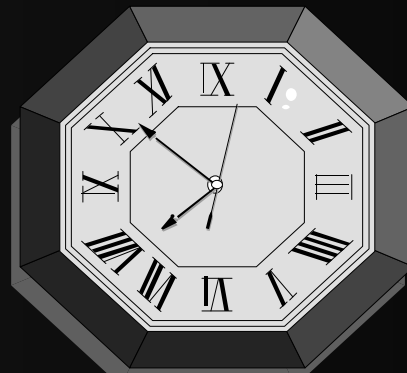
VARIABILITA

**NEMOC**

**Manifestace onemocnění v populaci**

# MUTACE - EVOLUČNÍ NÁSTROJ PATOGENŮ

- Rozdíly v generačním intervalu
- Rozdíly v dlouhodobých a krátkodobých účincích mutací



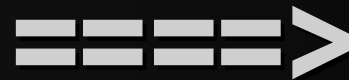
# UMĚNÍ PŘEŽÍT: PATOGEN

Základ: potenciál genetické variability  
využité k:

- úniku imunitním mechanismům
- indukci imunosuprese
- aktivní modulaci imunitních reakcí hostitele

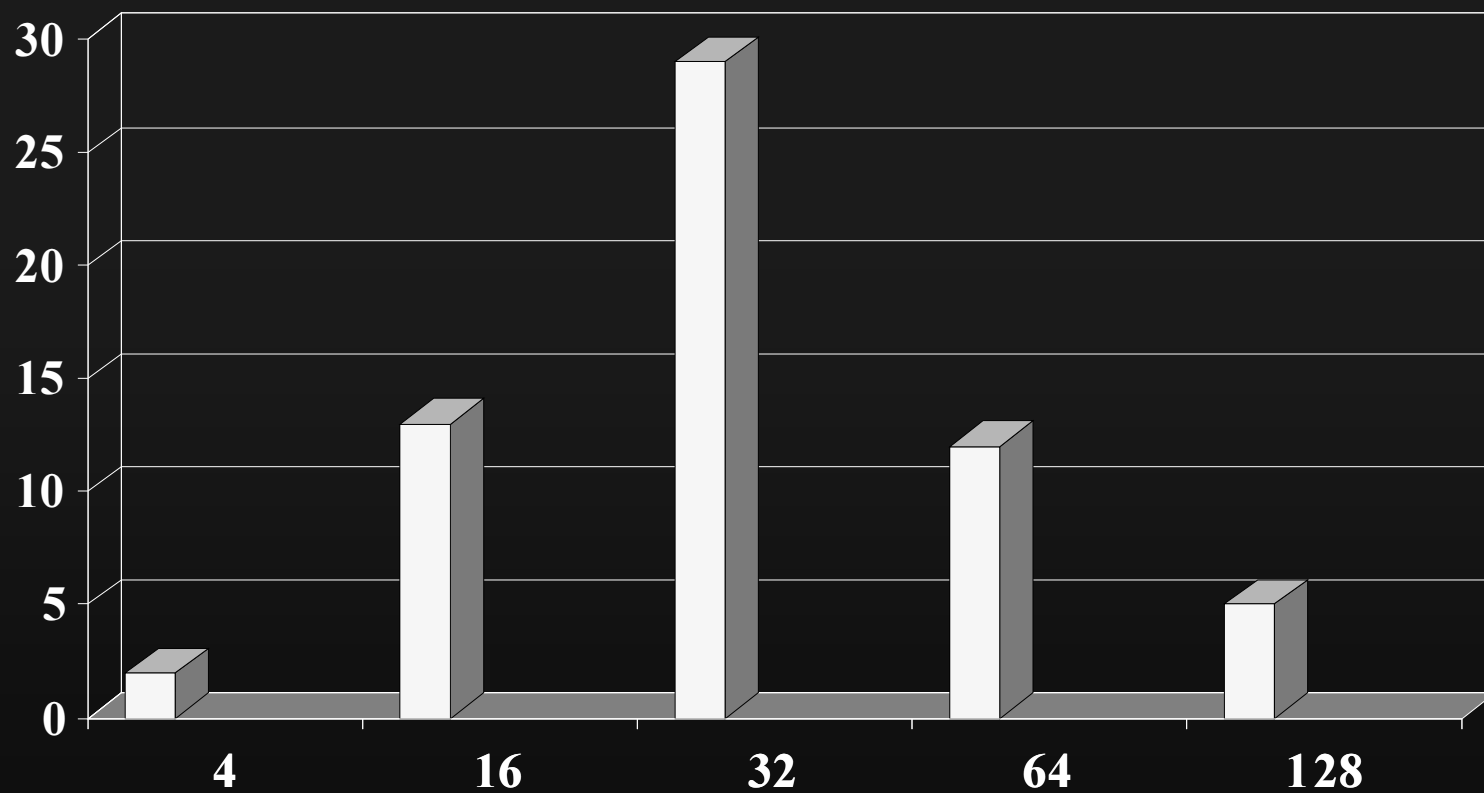


# IMUNITA = FYZIOLOGICKÁ FUNKCE



V populaci existuje přirozená  
variabilita imunitních funkcí  
(Gaussova křivka)  
ovlivněná geneticky i  
prostředím

# POSTVAKCINAČNÍ TITRY ANTI-EHV-1 NEUTRALIZAČNÍCH PROTILÁTEK (N=61)

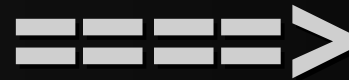




*Příčiny selhání  
účinku vakcinace  
proti chřipce*

- ◆ **Druh vakcíny a její kvalita**
- ◆ **Změna viru**
- ◆ *Nereaktivita hostitele*

**IMUNITA = KOMPLEX  
REAKCÍ**



**Genetické založení imunitní  
reaktivity je komplexní -  
mnohagenové**

# DVA TYPY GENŮ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

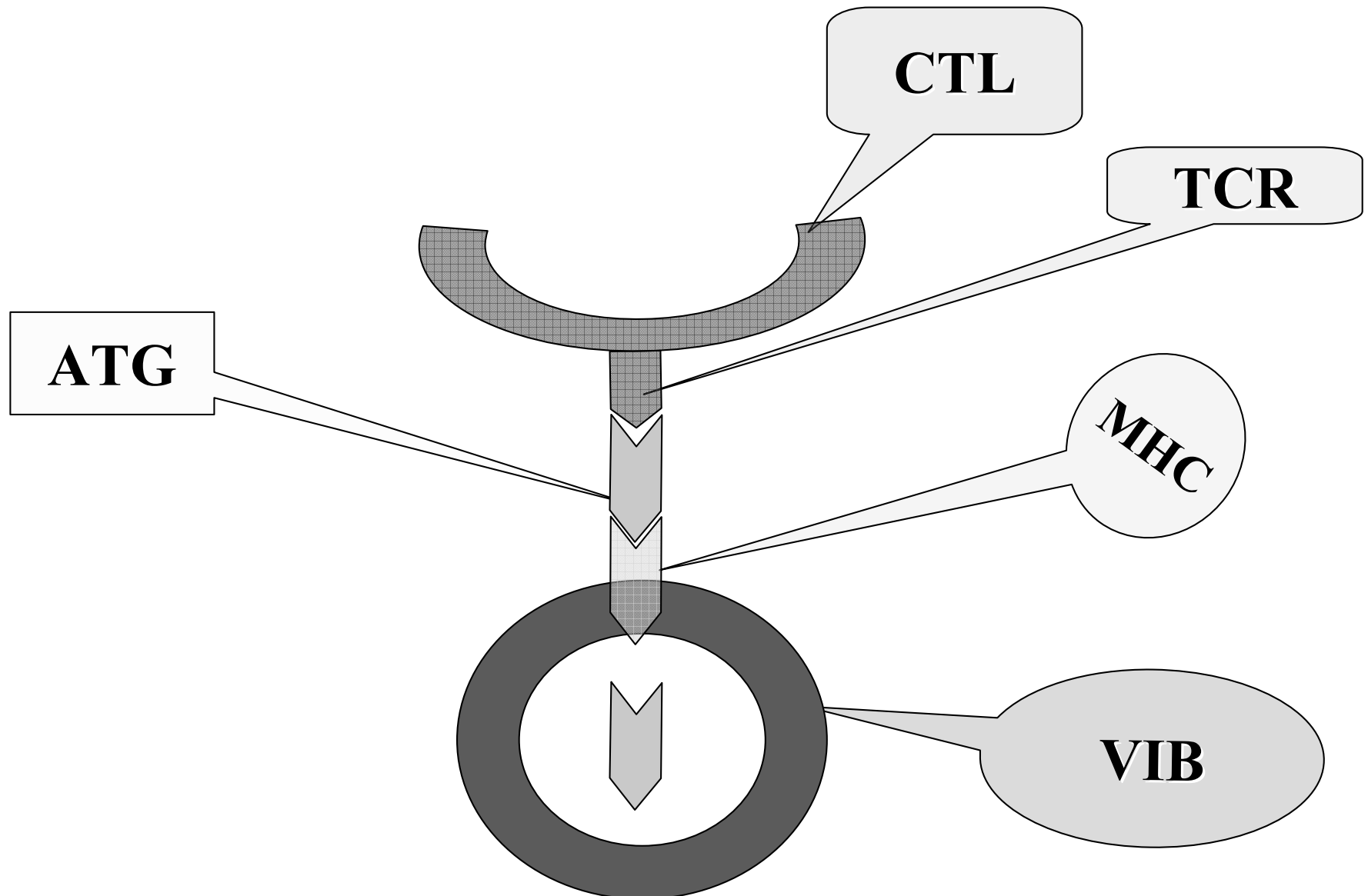
- Zajišťující konkurenceschopnost s variabilitou patogenů: *MHC, TCR, Ig*
- Ostatní: např. *NRAMP*

# DVA TYPY GENŮ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Typ I:

**Geny zajišťující  
konkurenceschopnost s  
variabilitou patogenů: *MHC,*  
*TCR, Ig***

# PREZENTACE ANTIGENU



# HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILITNÍ KOMPLEX - MHC

**Molekuly zajišťující prezentaci  
antigenu imunitnímu systému**



# IR GENY TYPU I

## HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILITNÍ KOMPLEX

- **Polymorfismus**
- **Heterozygotnost**
- **Selekce**

# IR GENY TYPU I



## VARIABILITA IMUNOGLOBULINŮ

- **Idiotypová**
- **Alotypová**
- **Izotypová**

# VARIABILITA IG

## IDIOTÝPOVÁ

- **Přestavby DNA pro H a L**
- **Kombinace H a L**
- **Alelická exkluze**
- **Somatické mutace, genová konverze**

# **IR GENY TYPU II**



- **NRAMP1**
- **CD (14, 18)**
- **Cytokiny (TNF, IL, IFN)**

# **NRAMP**

## **Natural Resistance Associated Macrophage Protein**

- **kandidátní gen lokusu Bcg u myši**
- **polymorfismus nukleotidové sekvence - alely resistance a susceptibility**
- **produkt: membránový protein, vyjádřen v makrofázích**
- **funkce: transport divalentních kationtů?**
- **homologní sekvence u jiných druhů**

# **IR GENY TYPU II**

## **Příklad mutace: LAD**

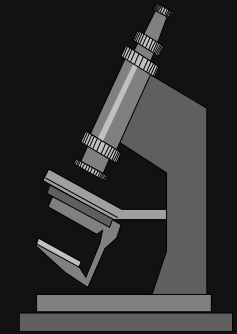
- **člověk, skot, pes**
- **primární imunodeficiencie**
- **CD11/18**

# HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILITNÍ KOMPLEX (MHC)

- *Polymorfismus a heterozygotnost*
- *Vazebná nerovnováha*
- *Asociace s chorobami*

# UMĚNÍ PŘEŽÍT: HOSTITEL

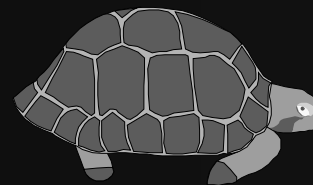
- Lymfocyt jako konkurenceschopný „organismus“



- Předvídavost imunitního systému



- Polymorfismus MHC





# DVA TYPY INFEKČNÍCH NEMOCÍ

- **Klinika a patologie určeny převážně patogenem**
- **Klinika a patologie určeny převážně reakcí hostitele**

# INDIKACE K VYUŽITÍ RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ

- *nepoužitelnost jiných metod*
- *existence dostatečné variability*
- *nezávislost na resistenci k jiným onemocněním a na užitkových vlastnostech*
- *ekonomická efektivnost*

# **VÝZNAM RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ**

- **Zpětnovazebná regulace efektivity procesu šlechtění na užitkové vlastnosti**
- **Indikace biologických mezí genetického pokroku**

# **PŘÍKLADY VYUŽITÍ GENETICKÉ RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ**

- **Skot: mastitidy**
- **Prase: PSS**
- **Kur: Markova choroba**
- **Ovce: scrapie, paraziti GIT**

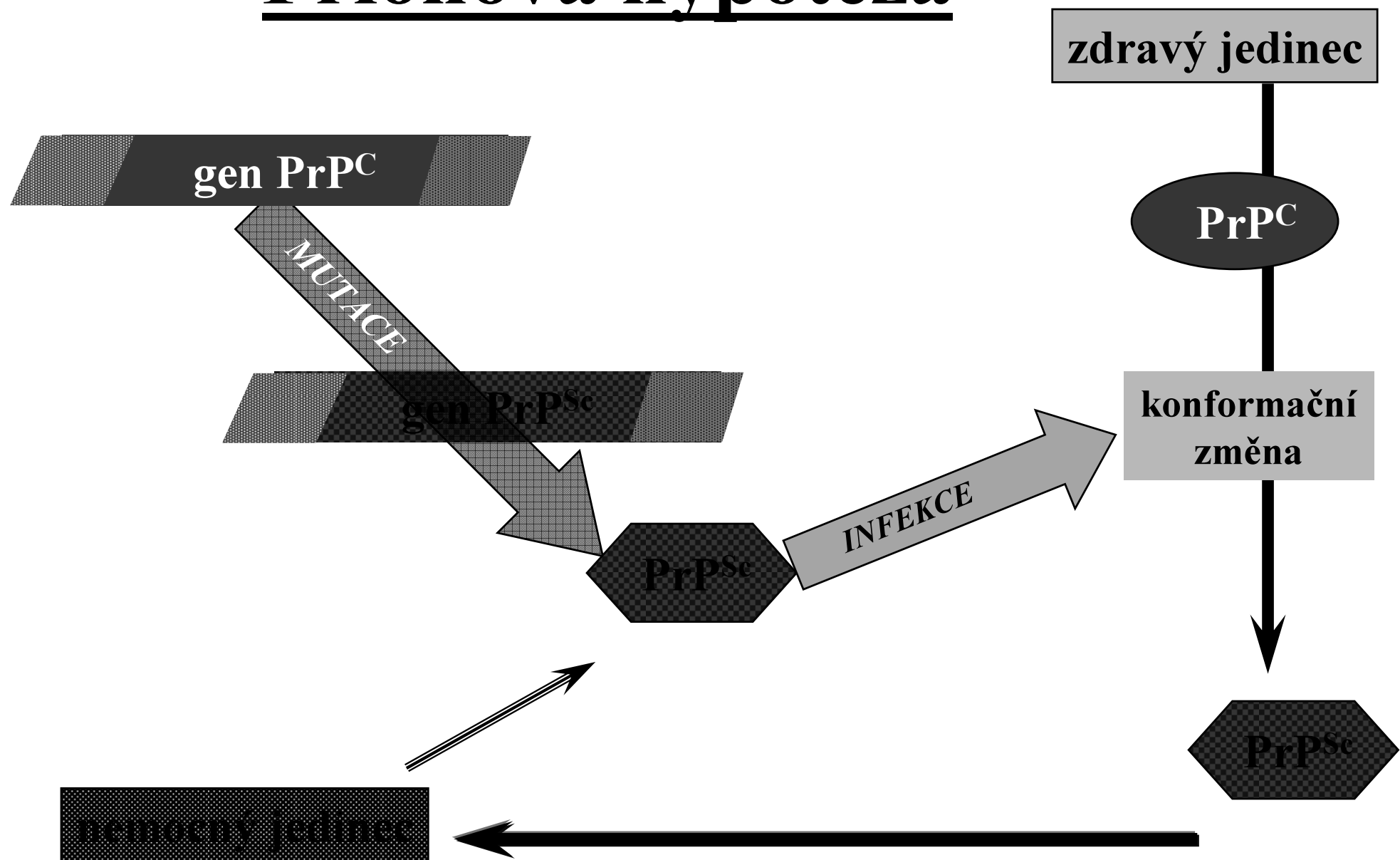
**PRIONY, SCRAPIE**

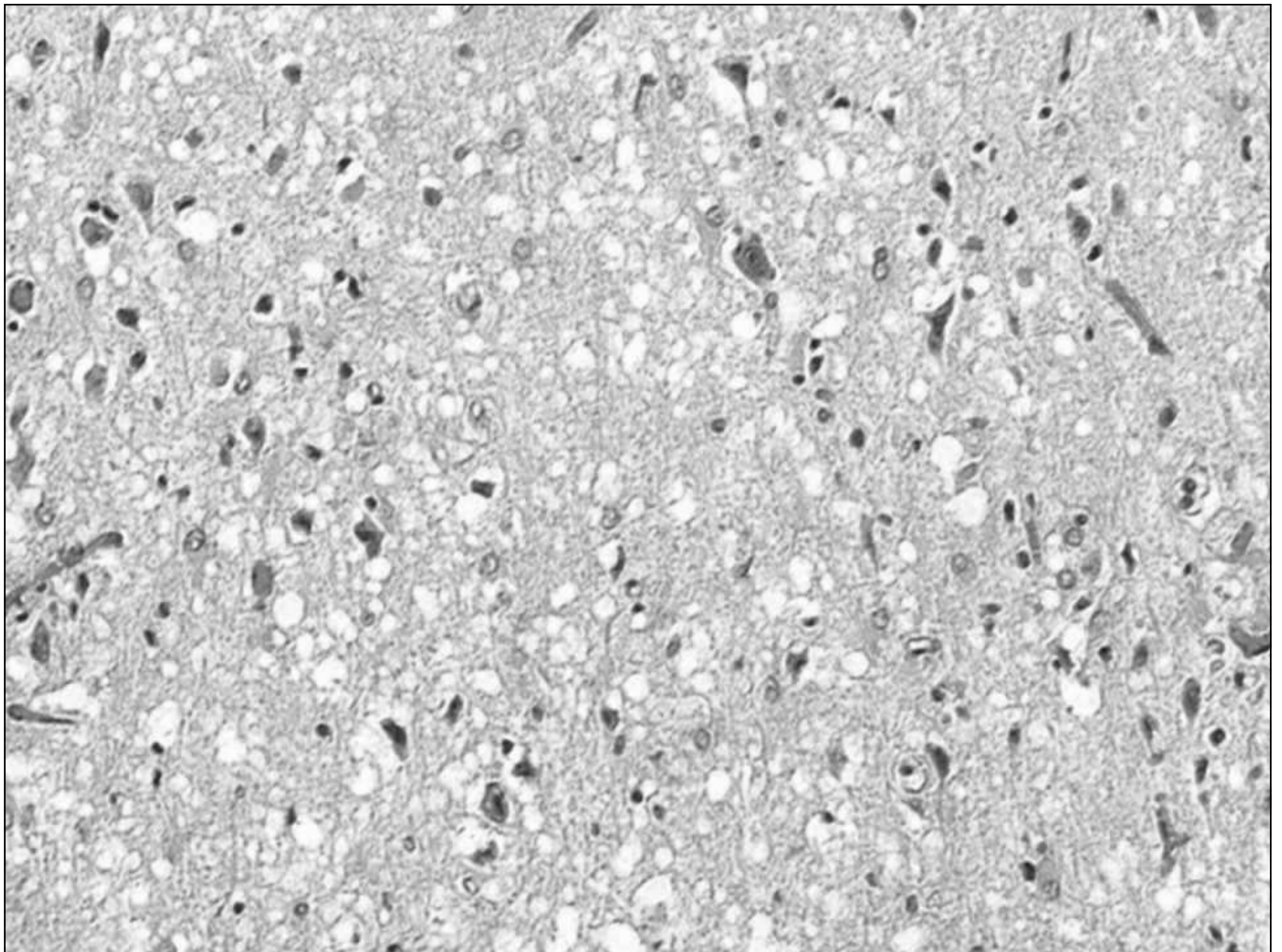


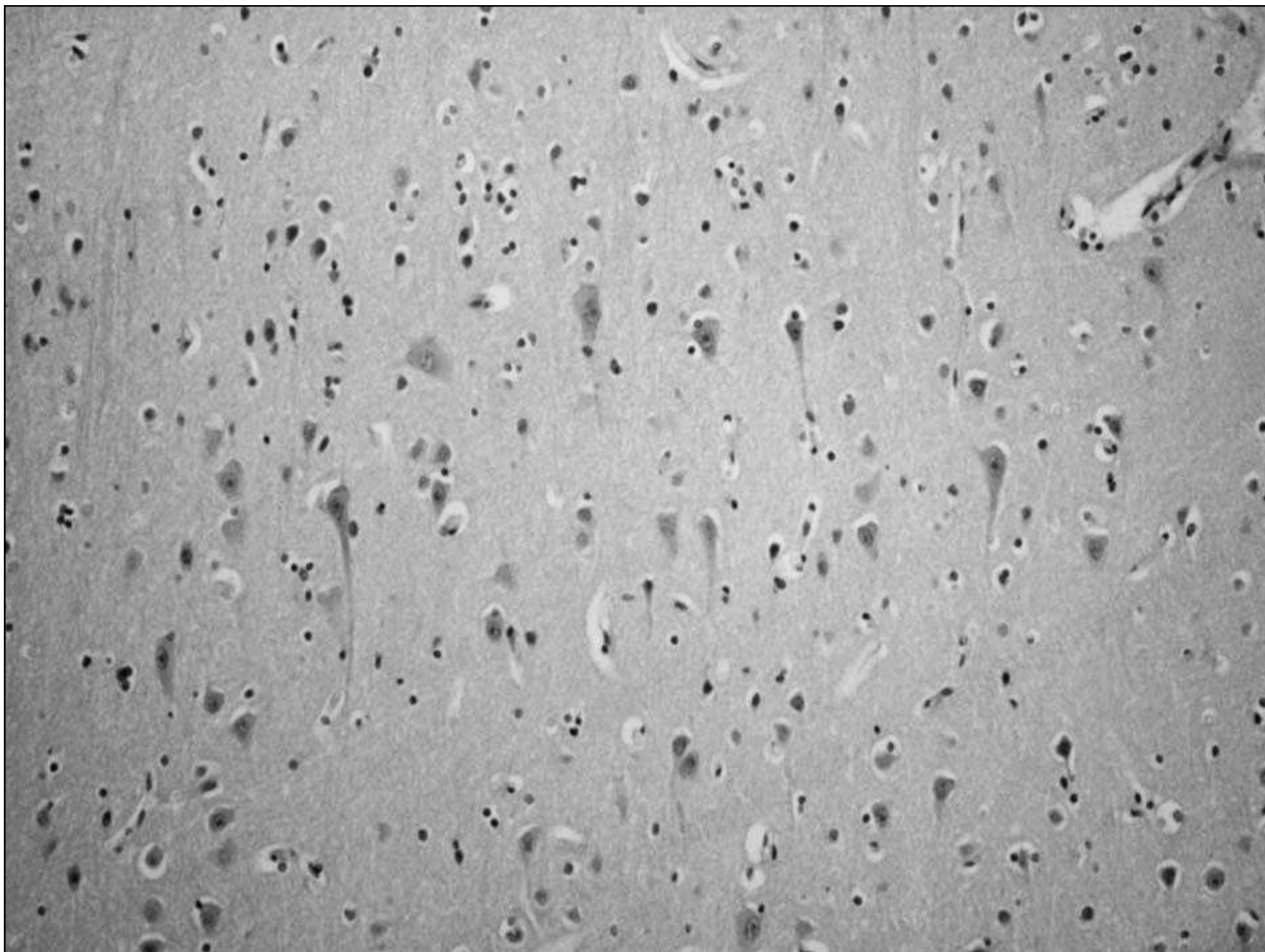
**A**

**GENETICKÁ PODSTATA  
OZDRAVOVACÍHO  
PROGRAMU**

# Prionová hypotéza

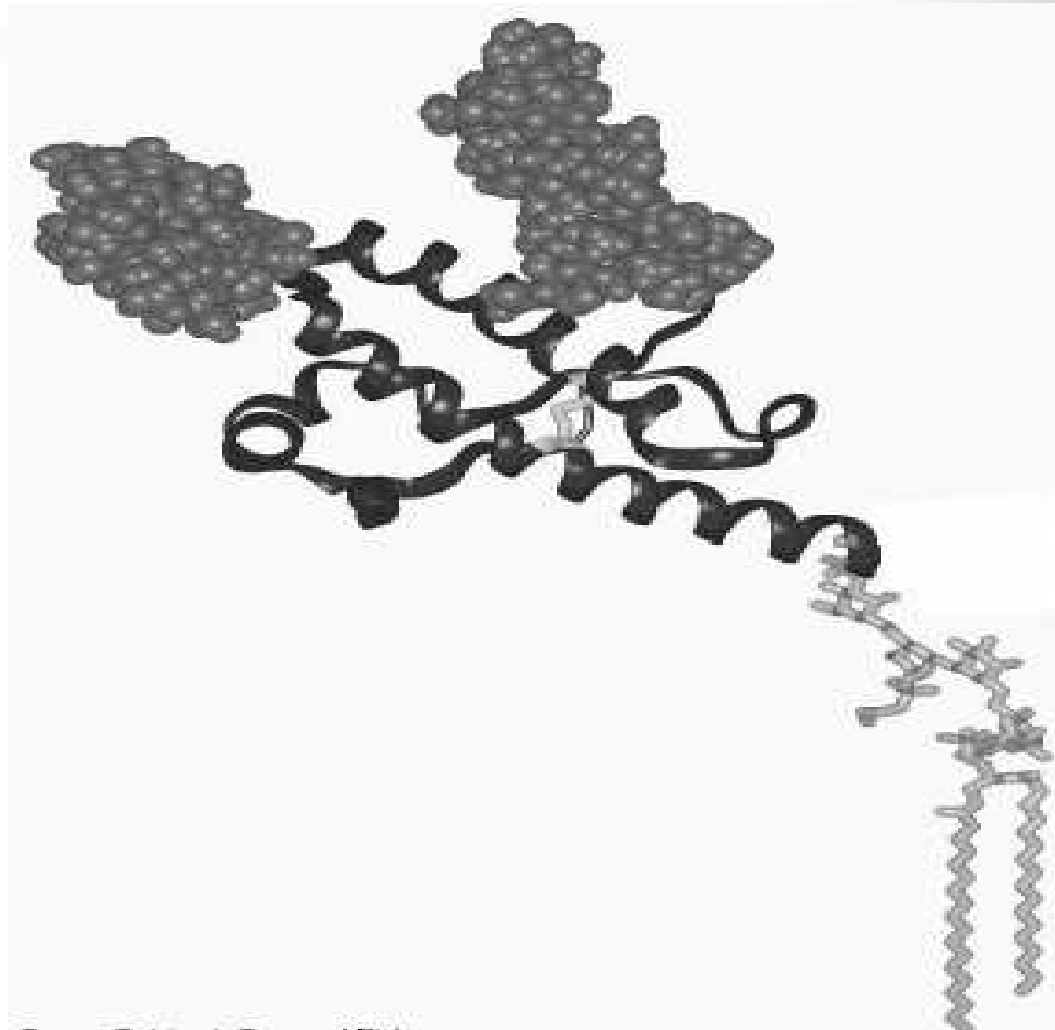








# Prionový protein



# Vznik prionových částic



# PRIONY

## Prionový protein

→ *PrP<sup>C</sup>*: 33kD, 210 AA,

40%  $\alpha$ -helix - SEN

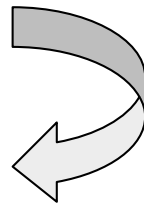
→ *PrP<sup>Pat</sup>*: 45%  $\beta$ -list - RES

# GENETIKA PRIONOVÝCH ONEMOCNĚNÍ

## BIOLOGICKÁ ÚLOHA PrP<sup>C</sup> (?)

→ Cu<sup>2+</sup> homeostáza,

→ Antioxidační procesy



Apoptóza, synaptická homeostáza

# PRIONY

## Prionové geny

→ Prnp: *PrP<sup>C</sup>*, *PrP<sup>Pat</sup>*

→ Prnd: *Dpl*

# PRIONY

## **Prionové geny: Prnd**

→ *25% shoda Dpl s Prnp*

→ *Dpl je exprimován ve  
varlatach*

→ *Efekt na neurony*

# **OZDRAVOVACÍ PROGRAM**

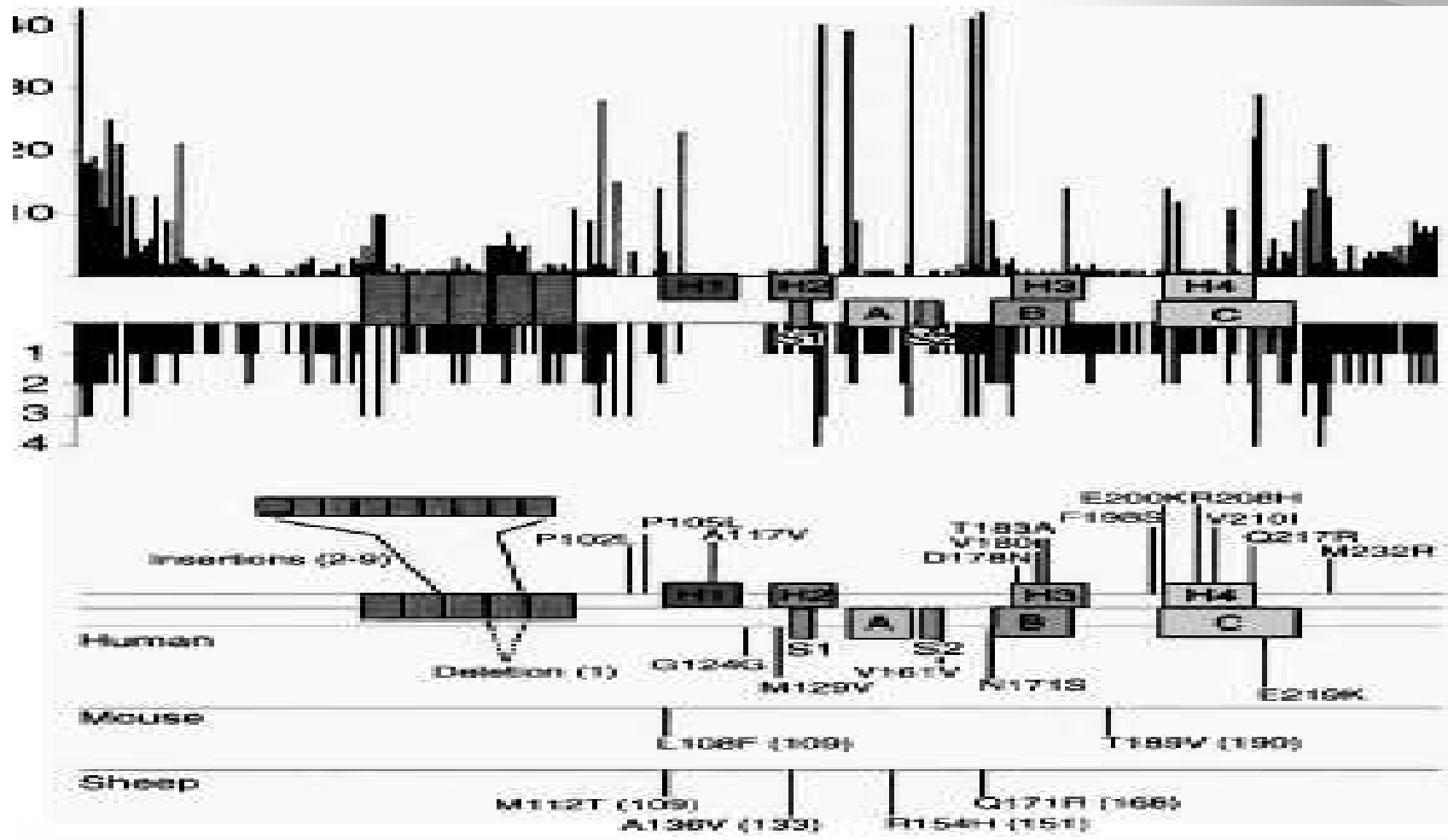


**Založen na existenci**

**GENETICKÉ RESISTENCE  
KE VZNIKU ONEMOCNĚNÍ**

# Mezidruhová variabilita a mutace prionového genu

## (Prusiner, 1998)



3. 4. Species variations and mutations of the prion protein gene.



# GENETIKA PRIONOVÝCH ONEMOCNĚNÍ

**PrP polymorfismus v poloze**

**129 u lidí:**

***MM vs. MV a VV***

# PrP genotypy u ovcí

136	154	171
A	R	R
A	H	Q
A	R	H
A	R	Q
V	R	Q

A = alanin; H = histidin; Q = glutamin; R = arginin; and V = valin

# Významné genotypy

ARR / ARR	Sheep that are genetically most resistant to scrapie.
ARR / AHQ ARR / ARH ARR / ARQ	Sheep that are genetically resistant to scrapie, but will need careful selection when used for further breeding.
ARQ / ARH ARQ / AHQ AHQ / AHQ ARH / ARH AHQ / ARH ARQ / ARQ*	Sheep that genetically have little resistance to scrapie but may be sold or used for breeding without restriction until the end of 2004. After this period, any ram on a scheme farm may continue to be used for breeding for a further 3 years (except *), or until the end of its life (whichever the sooner).
ARR / VRQ	Sheep that are genetically susceptible to scrapie but may exceptionally be used for further (controlled) breeding in the context of an approved breeding programme.
AHQ / VRQ ARH / VRQ ARQ / VRQ VRQ / VRQ	Sheep that are highly susceptible to scrapie and must be humanely slaughtered or castrated.

# SSCP patterns

